

氏 名	吉井 將哲
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6297 号
学位授与の日付	2020 年 12 月 27 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	An evaluation of the activity of histidine-rich glycoprotein on differentiated neutrophil-like cells from human cell lines (分化誘導型好中球様細胞株における Histidine-Rich Glycoprotein (HRG)の効果)
論文審査委員	教授 松川昭博      教授 鵜殿平一郎      准教授 松岡賢市

#### 学位論文内容の要旨

好中球の血管内壁に対する細胞接着を起点とする過剰な免疫学的血栓形成 (Immunothrombus) は、敗血症患者における多臓器不全を引き起こし、結果として高い死亡率の原因となっている。われわれは Histidine-Rich Glycoprotein (HRG) の投与が、好中球の接着性、ROS 産生、NETs 放出、Immunothrombus 形成を阻害することにより敗血症モデルマウスの生存率が有意に改善することを明らかにしてきた。これらの結果から、HRG 補充療法は最も有力な敗血症治療戦略の一つであることが示唆されたが、HRG のヒト好中球への影響は未だ十分には明らかにされていない。一方、ヒト好中球は試験管内環境では長時間の生存ができず、また好中球には個人差があることから、ヒト好中球を使用した安定的な実験系を得ることは難しい。今回、HRG 創薬過程で規格化試験などを行う際、レチノイン酸 (ATRA) によって好中球様細胞への分化を誘導できるヒト骨髓球性白血病由来の細胞株 HL-60 及び NB-4 が、ヒト好中球の代替となりうるかを調査した。

#### 論文審査結果の要旨

これまでの検討で、Histidine-Rich Glycoprotein (HRG) の投与は、好中球の接着性、ROS 産生、NETs 放出、免疫血栓を阻害することで敗血症モデルマウスの生存率を改善させることが判明している。HRG のヒト好中球への影響は未だ不明な点が多いが、ヒト好中球は試験管内環境で長時間生存できず、また個人差があることから、安定的な実験系を得ることは難しい。そこで、本研究では、ヒト骨髓球性白血病由来の細胞株 HL-60 および NB-4 細胞をレチノイン酸で好中球に分化させた細胞を用いて、HRG の効果を検討した。その結果、HRG による細胞株由来分化好中球の細胞接着性、ROS 産生、NETs 放出、免疫血栓抑制効果は、ヒト末梢血好中球を用いた場合と同等であった。これにより、安定的な細胞株を分化誘導させた好中球は、ヒト好中球の代替となることを示した。今後、分化誘導好中球は HRG 創薬過程での規格化試験に使用できる可能性を示した点で評価できる。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。